

TITANIMPLANTATER I BEN



Av

Ali Rıza Karagöz og Thor André Mellemstrand, V-07

**Universitetet i Oslo
Det odontologiske fakultet**

Veileder

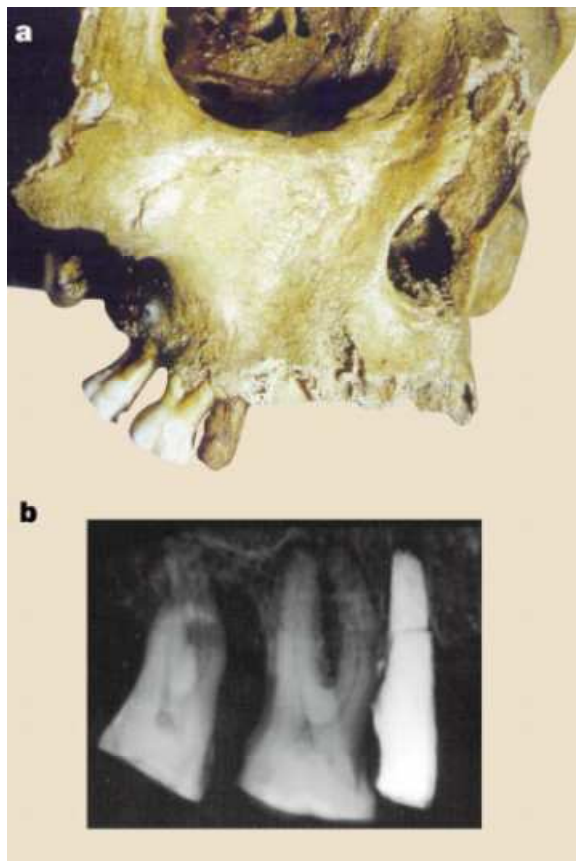
**Hans Jacob Rønold
Førsteamenuensis-avdeling for protetikk og bittfunksjon**

SAMMENDRAG

Bruken av implantater er økende blant tannleger. Titan implantater har blitt brukt av tannleger siden 1965, etter at Brånemark oppdaget titans egenskaper i forhold til benets cellerespons på 50-tallet. Siden da har det blitt forsket mye innen dette feltet. I denne artikkelen har vi gått inn i litteraturen og forskningen for å finne faktorer som har betydning for hvordan implantater festes til ben og hvilke egenskaper ved titan, sammenliknet med andre typer materialer, som gjør at titanimplantater fortsatt er førstevalget for mange tannleger.

Titanets oksidlag virker beskyttende mot korrosjon, noe som er med på å gjøre titan veldig vevsvennlig.
Det er rapportert få bivirkninger med titan, kun 0,6 % har allergi i følge forskningen.
Titan er et lett materiale som tåler mye krefter på grunn av høy mekanisk styrke og høy mekanisk fleksibilitet.
Titan kan bearbeides mekanisk på både makro og mikro nivå. Skrueformede implantater med ru overflate gir økt benkontakt og best retensjon.
Titan kan bearbeides kjemisk.
Titan er fremdeles første valget som implantat fremfor andre materialer som zirkonium.

Tabell 1: Tabellen oppsummerer artikkelens hovedbudskap.



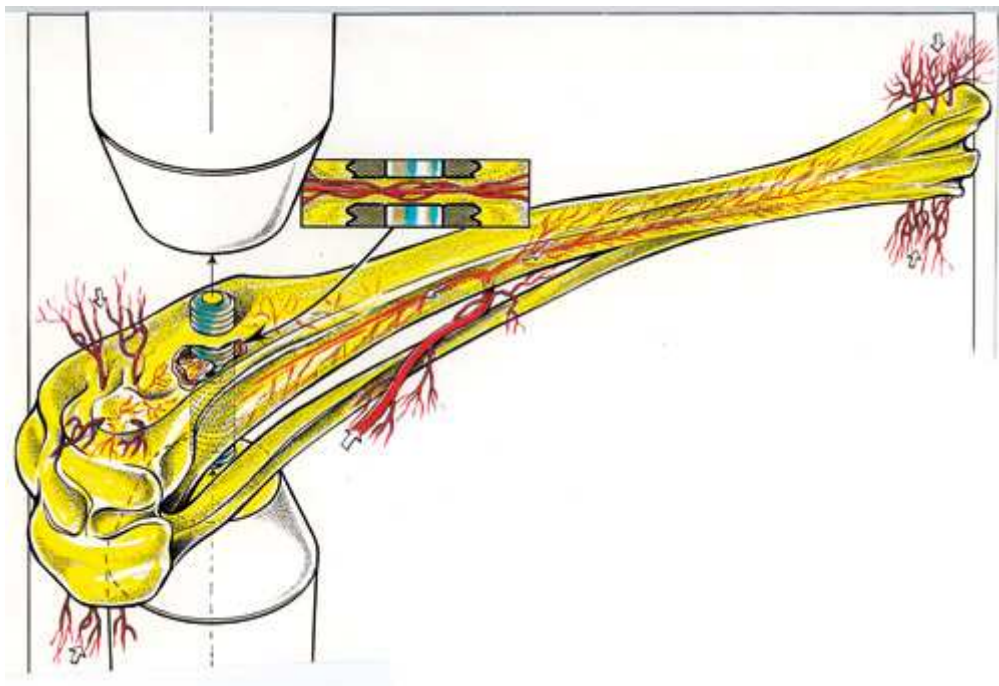
HISTORIE

Dentale implantater ble tatt i bruk allerede på egyptisk tid, da havskjell ble formet som en tann og hamret inn i kjeven for å erstatte den manglende tannen. I 1998 ble det også funnet et tannimplantat i en Gallo-romersk kjeve fra det 2. århundre. Dette implantatet var laget av smijern og kjemiske analyser viser at det ble gitt sin form gjennom hamring og folding av varmt jern (Fig.1) (1).

Figur 1: Implantat laget av smijern fra 1. århundre etter vår tidsregning. (Crubzy E, Murail P, Girard L, Bernadou JP. False teeth of the Roman world. Nature. 1998. Vol 391; 1998 p. 29-30)

Det var ikke før slutten av 1950 - tallet og 1960 – tallet at man fikk en rask utvikling av dentale implantater. Mens noen klinikere jobbet med bladformede implantater laget av stål, jobbet Per Ingvar Brånemark fra Sverige og Andre Schroöder fra Sveits uavhengig av hverandre med titans egenskaper (1).

På slutten av 1950-tallet jobbet Per I. Brånemark med en avhandling om vitalmikroskopi av blodsirkulasjonen i kaniners benmargrom (Fig.2) (2). Dette gjorde Brånemark ved å slipe ned leggbenet, slik at benet ble så tynt at han kunne se mikrosirkulasjonen. Han brukte forskjellige typer implantater, deriblant titan implantater. Det var da han oppdaget at implantater laget av titan tillot innvekst av ben. Dette gjorde at implantatet ble sittende fast og stabilt i benet. Brånemark testet dette nærmere og fant at titan under kontrollerte forhold kunne integrere med levende ben på et histologisk nivå og at dette kunne oppnås med stor forutsigbarhet. Brånemark kalte fenomenet osseointegrering (Tabell 2).



Figur 2: . Brånemark oppdaget fenomenet osseointegrering da han studerte blodsirkulasjonen i kaninben (2).

Mindre kjent er kanskje Andre Schroöders arbeid. Han og medarbeidere introduserte Titan plasma spray konseptet sammen med transmucosaskruen. De publiserte arbeidet sitt i 1981,

samtidig som Brånemark publiserte sitt arbeid. Arbeidet ble publisert i tysk litteratur og kom derfor i skyggen av Brånemarks arbeid (2).

Direkte forankring av et implantat, ved dannelse av benvev rundt implantatet uten vekst av fibrøst vev mellom ben og implantat. Albrektsson 1983, Brånemark 1985
Direkte strukturell og funksjonell binding mellom levende ben og overflaten til et belastet implantat, som observeres på lysmikroskopisk nivå. Albrektsson og Sennerby 1990

Tabell 2: Definisjon av osseointegrering

BEN

Ben er en spesialisert form for bindevev. Vevet rundt bencellene er mineraliserte og dette skaper benets stivet og styrke, men samtidig en liten grad av elastisitet. Benet virker som et lager for kalsium og andre uorganiske salter og er derfor en viktig del av kalsium balansen i kroppen. Alle ben i kroppen er i en dynamisk situasjon av vekst, remodellering og nedbryting gjennom hele livet. I ben finner vi celler og organisk matriks rundt cellene. Denne matriksen består av proteoglykaner og kollagen fibre. Mineralet i ben består hovedsakelig av hydroxyapatitt krystaller. Kollagenet i ben virker som et reisverk hvor mineralene blir deponert, samtidig som det gir benet strekkstyrke som er nødvendig for å balansere skjørheten i mineralet. Cellene vi finner i ben er osteoblaster, osteocytter og osteoklaster. De to første utvikles fra mesenchymale stamceller kalt osteoprogenitor celler. Osteoblaster er ansvarlig for dannelsen av den organiske komponenten i nytt ben (osteoid). Osteoblaster som blir fanget inni det mineraliserte benet blir da osteocytter og har vedlikeholdsfunksjon av ben. Osteoklaster består av mange cellekjerner og er antagelig utviklet fra makrofag-monocytt systemet og involverer nedbrytingen assosiert med remodellering av ben (3).

Vevd og lamellært ben

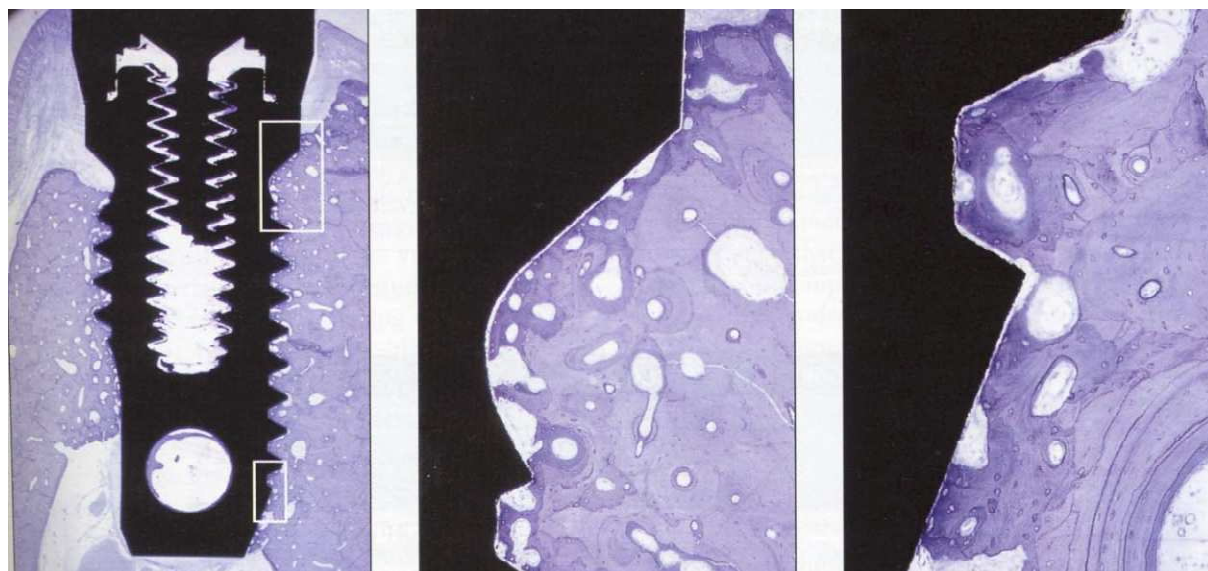
Ben finnes i to former, vevd og lamellært. Vevd ben er umodent ben og er det første benet som dannes hos mennesket. Dette benet blir resorbert og byttet ut med modent ben etter hvert som benet utvikler seg. Samme utvikling sees også ved en fraktur. Sammenlignet med lamellært ben, er vevd ben mer fleksibel og skjør og deformeres lettere. Den har et uregelmessig mønster av kollagenfibre og består av omtrent fire ganger så mange bendannende celler per enhet volum. Mineraliseringen av vevd ben følger et uregelmessig

mønster, mens lamellært ben har en relativ regelmessig mineralfordeling og en høyt organisert struktur (3).

Kompakt og spongiøst ben

Kompakt ben er et tett, beskyttende skall rundt alle ben, og er konstruert av sylindriske formasjoner (osteoner) som organiseres ved siden av hverandre og glir delvis over i hverandre. Spongiøst ben danner en bjelkeformet struktur med hulrom mellom bjelkene. Det er i disse hulrommene vi finner benmarg (3).

OSSEOINTEGRERING



Figur 3: Histologisk snitt med ulik forstørrelse av et osseointegrert implantat som er i tett kontakt med ben (Albrektsson 2001).

Det er vanlig å dele osseointegrering inn i 3 stadier. I det første stadiet, som omfatter de første 4-6 ukene etter det kirurgiske inngrepet, dannes det umodent ben. Dette benet vokser imidlertid veldig raskt og danner de første forbindelsene mellom implantat og ben. Spalter på mindre enn 1µm kan dekkes av dette benet i løpet av noen få dager (4).

Det andre stadiet av osseointegreringen starter omtrent to måneder etter at implantatet er satt inn benet. De mikroskopiske strukturene i det nydannede benet endres, enten til lamellært ben eller til parallell-fibrede ben. Det er forskjell i veksthastigheten til disse bentypene. Parallell-

fibrede ben vokser 3-5 ganger raskere enn lamellært, som vokser 1-1,5 mikro meter pr dag. Det finnes tre overflater det parallelfibrede og det lamellære benet kan vokse ut fra; det nydannede, umodne benets overflate, overflaten til det benet som fantes fra før og implantatoverflaten. Jo større kontakt det er mellom implantatoverflaten og ben i dette stadiet, jo bedre blir benet tilpasset belastningen som blir utøvd på implantatet (4).

Det tredje og siste stadiet starter i den tredje måneden etter det kirurgiske inngrepet. Dette stadiet er karakterisert av benremodellering. Aktiviteten er lav, men fortsetter livet ut. Benremodellering starter ved at osteoklastene resorberer ben og at osteoblastene danner lamellært ben etterpå. Benresorpsjon og bendeposisjon er koblet sammen, og ved normale forhold er det balanse mellom de to prosessene. Dersom denne balansen forstyrres kan resultatet bli tap av ben og utvikling av benskjørhet.

Remodellering av ben i det tredje stadiet av osseointegreringen fører til at benstrukturen tilpasses den belastningen den blir utsatt for. Dette kan skje på to måter. Nekrotisk ben og/eller umodent ben kan byttes ut med modent, lamellært ben. Dermed blir benkvaliteten bedre. Eller at dimensjonen og orienteringen av støttende strukturer endres, slik at den funksjonelle adaptasjonen av benstrukturen blir bedre. Den livsvarige benremodelleringen som foregår hindrer akkumulering av mikroskader i ben og dermed at implantater ikke løsner (4). Figur 3 viser et histologisk bilde av et osseointegrert implantat.

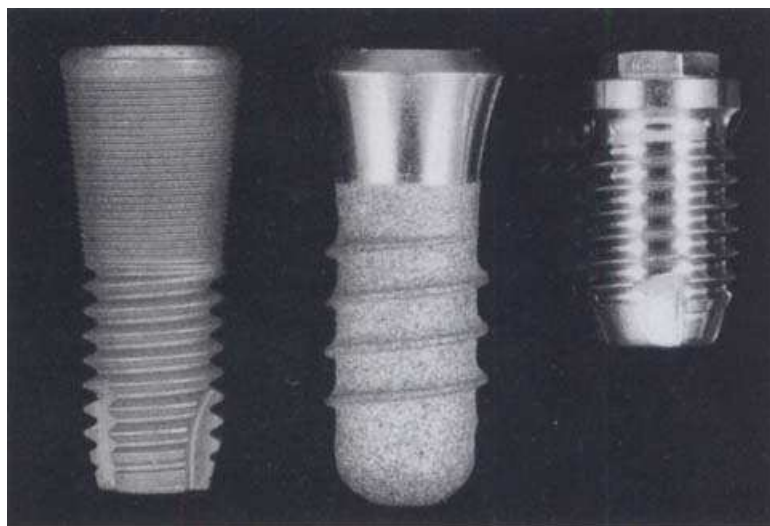
FAKTORER SOM ER VIKTIG FOR OSSEOINTEGRERING

I 1981 presenterte Albrektsson og medarbeidere seks faktorer som er viktige for osseointegrering av alle typer implantater (5). Disse er vevsvennlighet (biokompatibilitet), dvs god evne til å fungere med en tilfredsstillende vevsrespons i menneskekroppen, implantatets utforming, implantatoverflate, benkvalitet, kirurgisk teknikk og belastende krefter. J.E. Ellingsen nevner videre at implantatets stabilitet og evnen til å tåle belastninger etter innsetningen er avgjørende for om osseointegreringen skal være vellykket eller ikke (6).

MAKROSTRUKTUR

Vevsvennlighet og interaksjonen med ben er veldig viktig for at implantatbehandlingen skal være vellykket. Implantatets utforming er viktig både for stabiliteten og evnen til å tåle

belastninger, det vil si for makroretensjon (Fig.4). Skrueformede implantater sitter mer stabilt i benet enn sylindriske, og de har bedre evne til å fordele belastningene i benet. Dette forhindrer at all belastning overføres til benet apikalt for implantatet, som derfor reduserer faren for mikrofrakturer og nekrose av benet som ligger i dette området. Det har blitt vist at implantater med mange små gjenger har bedre evne til å tåle belastninger enn implantater med noen få, store gjenger. Brånemark har tidligere vist at lengre implantater tåler belastninger



bedre enn de korte, men kjevebenets vertikale høyde og beliggenhet av viktige strukturer som nerver og bihuler begrenser hvor lange implantater som kan brukes (6).

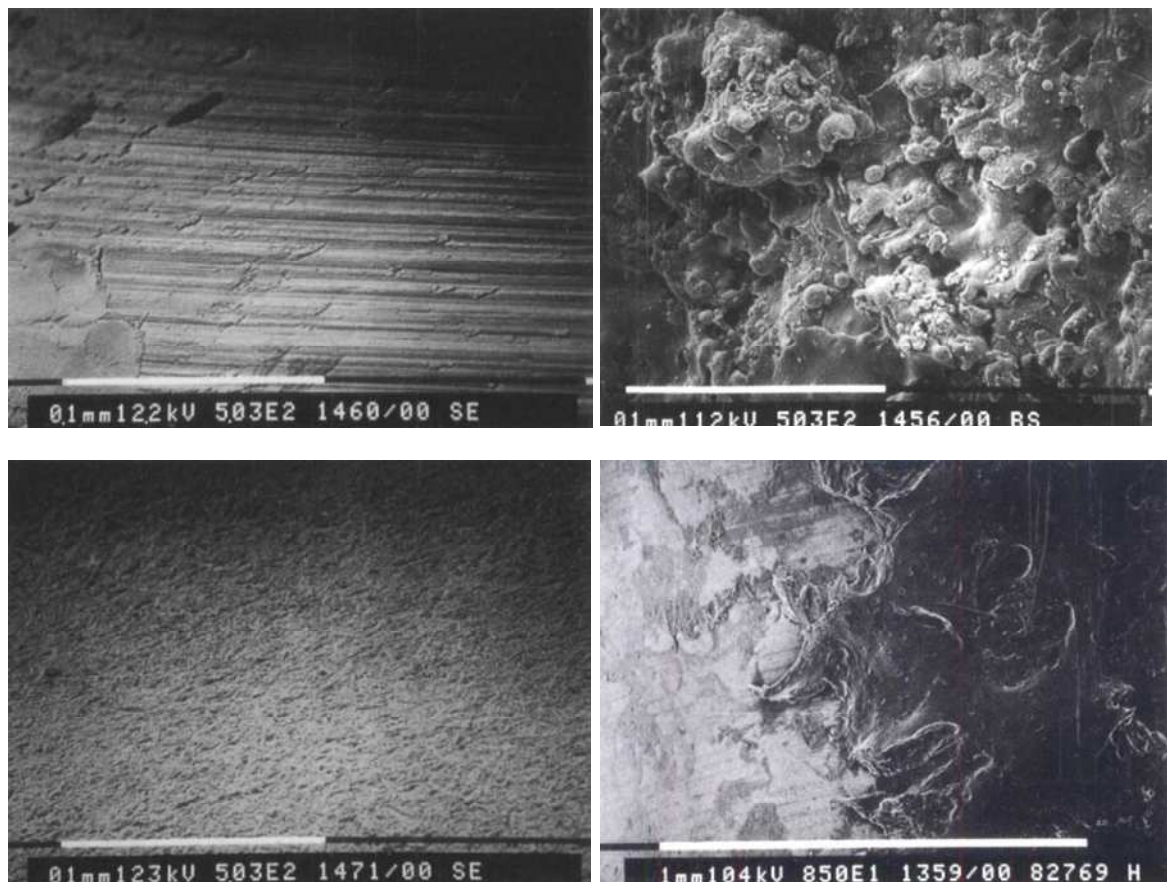
Figur 4. Figuren viser implantater med forskjellig makrostruktur (6).

MIKROSTRUKTUR

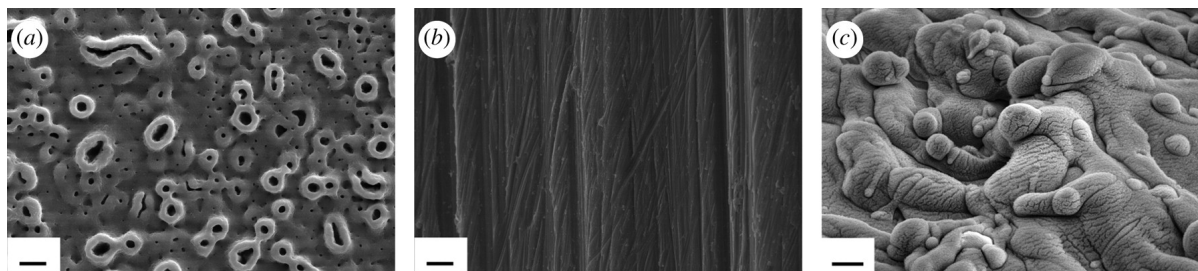
Det er vist at variasjonen av overflatens mikrostruktur påvirker både stressfordelingen, implantatretensjonen og celleresponsen (6). De vanligste metodene for å påvirke overflaten er gjennom sandblåsing, syreetting eller plasma spraying (Fig.5) (5). I tillegg kan overflaten modifiseres gjennom laserbehandling og oksidasjon (Fig.6). Implantater med ru overflate gir bedre stressfordeling enn implantater som er glatte. Mikroretensjonen blir bedre, overflatearealet som kommer i kontakt med ben øker og osseointegreringen går raskere (7,8). In vivo forsøk har vist at ru implantatoverflate gir bedre retensjon og mer suksess med osseointegreringen enn glatte implantatoverflater. Hvor stor diameter det skal være på de små porene på implantatoverflaten for best resultat har det også vært gjort forsøk på, men resultatet er ikke helt ensidig og avhenger også av den kjemiske strukturen på overflaten (6). Det optimale område for ruhet for best benfeste ligger mellom 3.62 og 3.90 mikrometer, hvor større økning i ruheten ikke gir indikasjon for bedre benfeste (8). Det finnes også indikasjoner for at ultrastrukturen til implantatoverflaten, det vil si på nanometer nivå, kan påvirke vevsresponsen. Men det gjenstår fortsatt mer forskning på dette området(6).

KJEMISK STRUKTUR

Den kjemiske sammensetningen på overflaten påvirker også vevsresponsen. Det forskes mye innenfor dette området. Blant annet har hydroksylapatitt og fluorid blitt brukt til å dekke implantatoverflaten med. Fluorid-modifiserte implantater har vist seg å stimulere osteoinduksjon (indusering av økt bendannelse) og redusere tilhelingstiden etter det kirurgiske inngrepet (Fig.5) (7).



Figur 5: Implantater med ulik mikrostruktur som følge av ulike overflatebehandlinger. Øverst til venstre; maskinell behandlet overflate. Øverst til høyre; modifisert overflate gjennom plasma spraying. Nederst til venstre; overflate behandlet med TiO₂. Nederst til høyre; fluorid-modifisert overflate (6).



Figur 6: a) implantatoverflate modifisert gjennom oksidasjon, b) maskinell modifisert overflate, c) laser-modifisert overflate (13).

Benkvaliteten hvor implantatet opereres inn påvirker også osseointegreringen. Kompakt kortikalt ben er å foretrekke fremfor spongiøst ben. Alle typer implantater som settes inn i overkjeven har noe dårligere prognose, fordi overkjeven består av mye spongiøst ben. Den kirurgiske teknikken påvirker også tilhelingen og osseointegreringen. Jo mindre traumatisk teknikk, jo bedre prognose (5).

RISIKOFAKTORER FOR MISLYKKET OSSEOINTEGRERING

Det er blitt oppgitt flere risikofaktorer for at osseointegrering mislykkes. Den vanligste årsaken til at osseointegrering mislykkes er røyking/tobakk (9). Det har blitt observert ved flere undersøkelser at hos røykere var andelen mislykkede implantater signifikant mye høyere. Det er anerkjent at tobakk er en risikofaktor for utvikling av alvorligere periodontitt og at det er forbundet med raskere progresjon av sykdommen. Det å ha eller å ha hatt periodontitt innebærer i seg selv også økt risiko for utvikling av periimplantitt og dermed at implantatet mislykkes (9). Andre faktorer som er forbundet med økt risiko for mislykket osseointegrering er lav bentetthet, benskjørhet, ukontrollert diabetes, pasienter med lang medikament- og/eller sykdomsliste og pasienter med utilfredsstillende munnhygiene. Arv spiller også en rolle for om osseointegreringen skal være vellykket eller ikke (9,10).

HVA ER BRA MED TITAN I FORHOLD TIL ANDRE MATERIALER?

Titan blir brukt som implant både i ren form og i legering med andre metaller. Titan har en rekke gode egenskaper som blant annet god vevsvennlighet, stor korrosjonsmotstand og stor styrke i forhold til vekt (7).

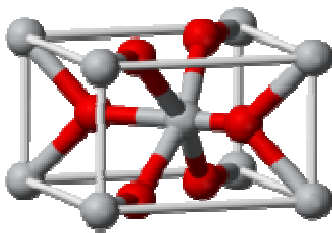
VEVSVENNLIGHET

Titan fester seg godt til ben og har stor evne til osseointegrering. Det antas at ben fester seg til titanoverflaten både gjennom kjemisk og mekanisk retensjon. Ved forskning har man vist at verken zirkonium eller titan hemmet veksten av ben- eller bindevevsgdannende celler, mens koppar, sølv, sink og jern hemmet delingen av disse cellene. Både nikkel, krom og kobolt kan dessuten reagere med proteiner og danne allergener. Det er også blitt registrert allergiske reaksjoner mot edle metaller som gull og palladium, mens titan assosieres med få eller ingen bivirkninger (7,11).

KORROSJON OG OKSIDLAG

Titan har veldig stor motstand mot korrosjon. Korrosjon betyr tæring på materialer ved kjemiske eller elektrokjemiske reaksjoner med omgivelsene, og er den vanligste årsaken til at implantater mislykkes etter initial suksess. Korrosjon kan føre til betennelse, metallallergiske reaksjoner og mekanisk svekkelse av implantatet. Korrosjonsprodukter kan reagere som haptener, dvs stoffer som kan gi hypersensitivitetsreaksjoner. Haptener kan gi inflammasjon i vevet rundt implantatet, og kan også påvirke vev som ligger lenger unna (12).

På titanoverflaten dannes titandioksid, TiO_2 , og i noe grad TiO og TiO_3 , straks titan kommer i kontakt med luft eller vann (Fig.7). Dette oksidlaget er ca 2-6 nm tykk og er beskyttende mot korrosjon (7,12,13). Endringer i tykkelsen og overflatetopografien til dette oksidlaget kan



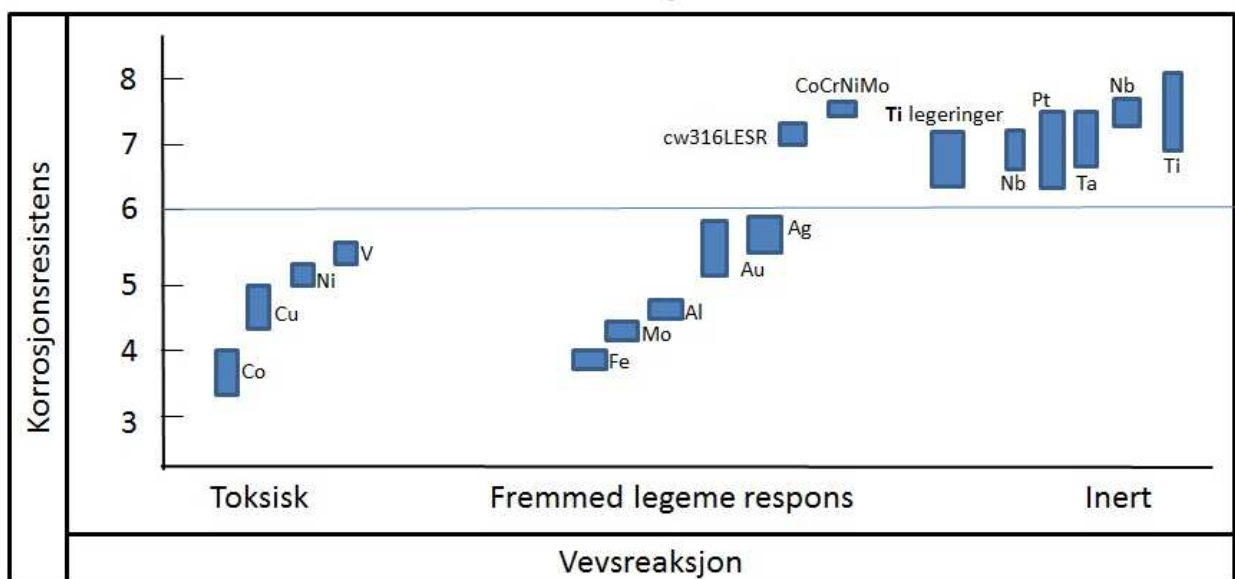
påvirke interaksjonen mellom implantatoverflaten og omgivende vev (7). Dette laget kan økes til 200 nm ved elektrokjemiske prosesser og ved termiske prosesser opptil 40 nm(13).

Figur 7: Krystallstrukturen til TiO_2 .

Oksidlaget gir passivt beskyttelse mot korrosjon og kalles derfor også for passiverende film. Det har også evne til selvtilheling eller repassivering, dvs evne til å danne nytt beskyttende oksidlag dersom det blir skade i det oksidlaget som er der fra før. Oksidlaget på titanoverflaten dannes på noen få millisekunder og har lav løselighet i kroppsvæske. Verken TiO_2 eller rent titan har kjent toksistet på mennesker (14).

Oksidlaget på titanoverflaten har dielektrisk konstant (permittivitet) på 86-170, ganske likt vann som er på 80, mens ZrO_2 til sammenlikning har dielektrisk konstant (DEK) på 12,5. DEK angir evnen et materiale har til å lede strøm. TiO_2 har også et gunstig isoelektrisk punkt og er et ikke-magnetisk materiale som derfor ikke påvirkes av metalledetektorer og påvirker ikke bruk av MR (14).

Rustfritt stål, CoCr og CoNiCr korroderer til sammenlikning lett og korrosjonsproduktene kan tas opp av vertscellen og kan være toksiske for bindevevsdannende celler og andre celler. Gull og palladium baserte legeringer har bedre korrosjonsmotstand, men ikke så bra som titan (Fig.8) (15).



Figur 8: Figuren viser korrosjonsmotstanden hos ulike materialer og legeringer. Titan, zirkonium og platina er de mest inerte (vevsvennlige) og korrosjonsdyktige materialene.

Det har også blitt gjort dyreforsøk på implantater basert på magnesium-legeringer med titan-implantater som kontroll. I denne studien ble det funnet at magnesiumbaserte implantater uten kjemisk og mekanisk overflatemodifisering implantert på dyr hadde signifikant mer styrke enn titan-implantatene som ble satt inn som kontroll. Ingen av implantatene viste tegn til å skape inflammasjon. Magnesium-legeringer har derfor stort potensiale til å inngå i benimplantater (16).

Zirkonium er også et materiale som raskt danner et beskyttende oksidlag, ZrO_2 . Det er gjort studier som sammenlikner ZrO_2 med TiO_2 i implantatsammenheng, hvor noen har konkludert med at zirkonium er mer biokompatibelt enn titan (Fig.9) (12). Men zirkonium implantater viser en lavere benremodelleringsaktivitet i området rundt benhinnen, og en signifikant lavere kortikal benteitet enn titanimplantater, selv om benteiteten i spongiøst var høyere. I en oversiktsartikkel fra 2008 konkluderes det med at osseintegrering av zirkonium implantater er på sammenliknbart nivå med titanimplantater, men at det ikke er utført mange nok in vivo forsøk og heller ikke langvarige kliniske studier(17).



Figur 9: Figuren viser et titan implantat med zirkonium distanse og et zirkonium implantat. Illustrasjonene er hentet fra www.intelligentdental.com.

ANDRE EGENSKAPER

Titanoverflaten dekkes videre av en rekke organiske molekyler som har sin opprinnelse fra organiske molekyler i luft, produktrester etter bearbeidelsesprosessen eller fra emballasjen. Dette vil i stor grad påvirke befuktningsegenskapene (wetting) til implantatoverflaten og dermed også protein tilheftingen, noe som er viktig for å få en tett forbindelse mellom ben og implantat (13).

Titan er et veldig lett materiale med høy mekanisk styrke. Materialet er tyngre enn aluminium, men er omtrent dobbelt så sterk, og det er like sterk som stål selv om den er 45 % lettere. Zirkonium, som særlig brukes som implantat i Tyskland, har også god korrosjonsmotstand og høy vevsvennlighet. Men i oversiktsartikkelen fra 2008 konkluderes det med at de mekaniske egenskapene til zirkonium, når det gjelder frakturstyrken, ikke er på nivå med titan, men at det er indikasjon for å bruke zirkonium implantater i kosmetisk viktige områder, som frontregionen, hvor det ikke kreves like store krav til styrke (17).

Titan har høy mekanisk fleksibilitet, dvs lav e-modulus (elastisitetsmodulus) som samsvarer med e-modulus i ben. Titan har e-modulus på 80-130 GPa (11). Dette gjør at titanimplantater

tåler mye krefter. Det er også dette som gjør at titan brukes i rotfyllingsfiler som Ni-Ti-filer, fordi de tåler å bli bøyd uten å miste styrke og uten å få permanent deformasjon, dvs de har ”huskefunksjon”. Nærmeste implantatkonkurrenten i dag, zirkonium, er derimot et materiale som er kjent for å ha høy e-modulus og er veldig sprøtt og tåler derfor ikke like mye belastning som titan. Dermed overfører zirkoniumimplantater belastningen til kjevebenet, noe som ikke er ønskelig. Krom-kobolt legeringer har til sammenlikning e-modulus på 200-210 GPa (11).

Titan er også et material som lar seg bearbeide på flere måter. Overflaten kan modifiseres gjennom ulike mekaniske, kjemiske og optiske metoder. Eksempelvis kan maskinell modifisering, sandblåsing, syre etsing, elektrokjemisk oksidasjon og laserbehandling brukes til å produsere titanimplantat med ulik overflatetopografi, oksidlag tykkelse, krystallinitet og sammensetninger (Fig.6)(13).

Flere års erfaringer med titan, både innenfor forskning og praktisk bruk, har vist at titan-implantater blir vellykket i inntil 98 % av tilfellene avhengig av implantattype, teknikk og suksessdefinisjon. Innenfor implantologi finnes det ikke like mye forskning eller erfaring med andre materialer enn titan, for eks. zirkonium, noe som også konkluderes med i litteraturstudier om zirkonium (17).

Av negative egenskaper kan det nevnes at det har blitt registrert galvaniske bivirkninger av rent titan etter kontakt med saliva og fluorid. I en klinisk studie gjort i 2008 har 9 stykker av totalt 1500 personer (0,6 %) reagert positivt på titanallergi testen. Av disse igjen var det 8 stykker som hadde andre allergier også (18). Agency for research on Cancer (IARC) har videre klassifisert TiO_2 som et mulig humant karsinogen (12). Selv om dyreforsøk indikerer at TiO_2 kan ha karsinogen aktivitet, har ikke dette blitt observert hos mennesker. IARC anbefaler likevel at det forskes mer på området, særlig i relasjon til mennesker som jobber med store mengder TiO_2 . Det som trolig er mest negativt med titan er den mørke fargen, der zirkonium, palladium og gull kommer mye bedre ut kosmetisk sett, samt titans høye pris i forhold til for eksempel Cr-Co.

Titan oppfyller alle krav til et biomateriale. Disse kravene er definert som tilgjengelighet, bearbeidelse, korrosjonsmotstand, vevsvennlighet, vevsfunksjonalitet og vevsadhesjon (19). Det er, i implantat sammenheng, få andre materialer enn titan som oppfyller.

ENGLISH SUMMARY

TITANIUM IMPLANTS IN BONE

The use of implants is increasing in dentistry. Brånemark discovered osseointegration of titanium already in the 1950s, and titanium implants have been used in dentistry since 1965. There is lots of researchs in this field, and in this article we have searched in the literature to find important factors for implant attachment to bone and which properties of titanium, compared with other types of materials, that makes titanium implants to first choice for many dentists.

REFERANSELISTE

1. Norton MR. *The History of Dental Implants. US Dentistry. September 2006; p. 24-26.*
2. Albrektsson T. *Implantathistorik. Nor Tannlegeforen Tidende 2010; 120: p. 10–15.*
3. Brunette Dm, Tengvall P, Textor M, Thomsen P. *Titanium in Medicine. 2001; p. 589-590.*
4. Schenk RK and Buser D. *Osseointegration: A reality. Periodontology 2000. 1998, Vol. 17: p. 22-35.*
5. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry, 5th ed. 2008. Osseointegration: p. 99-107.*
6. Ellingsen JE. *Surface configurations of dental implants. Periodontol 2000. 1998 Jun; 17: p. 36-46.*
7. Taxt-Lamolle SFM. *Surface structure, chemistry and bio-performance of Ti-implants modified by hydrofluoric acid. Oslo: The Faculty of Dentistry, University of Oslo 2010.*
8. Rønold HJ, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE. *Analysing the optimal value for titanium implant roughness in bone attachment using a tensile test. Biomaterials. 2003; Volum 24: p. 4559-4564.*
9. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. *Prevalence of implant loss and the influence of associated factors. Periodontol 2009 Jul; 80(7): p. 1069-1075.*
10. Tonetti MS. *Risk factors of osseodisintegration. Periodontol 2000. 1998 Jun; 17: p. 55-62.*
11. Nils RG-*Odontologiske legeringer. Nor Tannlegeforen Tidende 2008; 118: p. 444-446.*
12. Olmedo DG, Tasat DR, Duffo G, Guglielmotti MB og Cabrini RL. *The issue of corrosion in dental implants, a review. Acta odontol.latinoam. 2009; 22(1): p. 3-9.*

13. Anders P, Omar MO, Marco E, Jukka L and Peter T. *Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome. J. R. Soc. Interface.* 2010 6;7 p. 515-527.
14. Anusavice KJ. *Phillips` Science of dental materials.* 11th ed. 2003; p. 768-771.
15. Tuna SH, Pekmez NO, Keyf F, Canli F. *The electrochemical properties of four dental casting suprastructure alloys coupled with titanium implants. J Appl Oral Sci.* 2009 Sep-Oct;17(5): p. 467-75.
16. Castellani C, Lindtner RA, Hausbrandt P, Tschegg E, Stanzl-Tschegg SE, Zanon G, Beck S, Weinberg AM. *Bone-implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. Acta Biomater.* 2011 Jan;7(1): p. 432-40.
17. Wenz HJ, Bartsch J, Wolfart S, Kern M. *Osseointegration and Clinical Success of Zirconia Dental Implants: A Systematic Review. Int J Prosthodont.* 2008 Jan-Feb;21(1): p. 27-36.
18. Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, Maestro A. *Titanium allergy in dental implants patients. Clin Oral Implants Res.* 2008 Aug;19(8): p. 823-35.
19. Black J, Hastings G. *Handbook of biomaterial properties* 1998: p.135-146, p.179.